

10/594996

PCT/JP03/10607

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

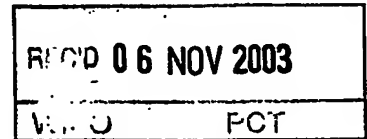
17.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 2 年   8 月 2 3 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 2 - 2 4 3 9 5 5  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 2 - 2 4 3 9 5 5 ]



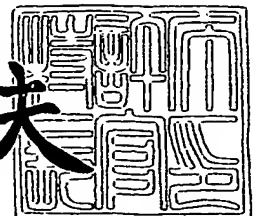
出 願 人            参天製薬株式会社  
Applicant(s):

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 2 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P020471

【提出日】 平成14年 8月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製  
                            薬株式会社内

    【氏名】 浅田 博之

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製  
                            薬株式会社内

    【氏名】 木村 章男

【特許出願人】

    【識別番号】 000177634

    【氏名又は名称】 参天製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100060874

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 岸本 瑛之助

【選任した代理人】

    【識別番号】 100079038

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 渡邊 彰

【選任した代理人】

    【識別番号】 100083149

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 日比 紀彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100069338

【弁理士】

【氏名又は名称】 清末 康子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 002820

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ラタノプロストを有効成分とする安定な点眼液

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 pH を 5. 0 ～ 6. 2 5 に調整することにより安定化させた室温保存可能なラタノプロスト点眼液。

【請求項 2】 ラタノプロストの濃度が 0. 0 0 1 ～ 0. 0 1 % (W/V) である請求項 1 記載の点眼液。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、室温保存可能なラタノプロスト点眼液を提供する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

ラタノプロストは、化学名イソプロピルー (Z) - 7 [ (1 R, 2 R, 3 R, 5 S) 3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - [ (3 R) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンチル] シクロペンチル] - 5 - ヘプタノエートで表される、プロスタグランジン系の緑内障治療薬である。ラタノプロストは選択的 F P 受容体アゴニストであり、房水の流出を促進させることにより眼圧を下降させる (特許第 2 7 2 1 4 1 4 号)。ラタノプロストの投与経路は点眼投与であり、0. 0 0 5 % ラタノプロスト含有点眼液 (商品名：キサラタン点眼液) が市販されている (以下、これを市販点眼液という)。

【0 0 0 3】

しかしながら上記市販点眼液は安定性が低いため、保存は遮光された環境で冷所保存 (2 ～ 8 ℃) することが条件とされている。

【0 0 0 4】

上記市販点眼液の温度および光に対する安定性について報告された論文がある (Journal of Glaucoma, 10(5), 401-405, 2001)。しかし、ラタノプロストを含む点眼液を安定化させる手段についての報告はない。

## 【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

このように上記市販点眼液は保存時の取り扱いが不便であるため、室温保存可能な安定性に優れたラタノプロスト点眼液の開発が望まれていた。

## 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記市販点眼液のpHが6.7に設定されていることに着目し、pHがラタノプロストの安定性に及ぼす影響について鋭意研究を行った。その結果、pHがアルカリ側に寄っても酸性になりすぎてもラタノプロストの安定性が悪くなり、pHを特定の範囲5.0～6.25に調整することによってこれが安定化され、室温保存可能なラタノプロスト点眼液が得られることを見出した。

## 【0007】

## 【発明の実施の形態】

本発明における点眼液の有効成分であるラタノプロストの濃度は0.001～0.01% (W/V) が好ましく、特に0.005% (W/V) が好ましい。

## 【0008】

本発明における点眼液は、pHを5.0～6.25に調整してラタノプロストを安定化させたところに特徴がある。このpH範囲は点眼液のpHとして許容される範囲である。実施例の項の試験例で詳しく説明するが、ラタノプロストの安定性はpHの変動によって大きな影響を受けることが分かった。

## 【0009】

pHを5.0～6.25に調整するためにはpH調整剤を用いることができる。pH調整剤の例としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

## 【0010】

本発明の点眼液の調製には、上記のpH調整剤の他、必要に応じてpH緩衝剤、等張化剤、可溶化剤、防腐剤、増粘剤等の添加剤を加えることができる。

## 【0011】

pH緩衝剤の例としてはリン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、酒石酸又はその塩、トロメタモール等を挙げることができる。

#### 【0012】

等張化剤の例としてはグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

#### 【0013】

可溶化剤の例としては、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等が挙げられる。

#### 【0014】

防腐剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。

#### 【0015】

増粘剤の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

#### 【0016】

以下に本発明の実施例を示す。

#### 【0017】

##### 【実施例】

##### 実施例1

結晶リン酸二水素ナトリウム1gを精製水約80mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液の添加によりpHを5.0に調整し、精製水の追加により全量を100mLとし、これを基剤とした。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが5.0であることを確認した。

#### 【0018】

##### 実施例2

結晶リン酸二水素ナトリウム 1 g を精製水約 80 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の添加により pH を 5.5 に調整し、精製水の追加により全量を 100 mL とし、これを基剤とした。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 5.5 であることを確認した。

#### 【0019】

##### 実施例 3

結晶リン酸二水素ナトリウム 1 g を精製水約 80 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の添加により pH を 6.0 に調整し、精製水の追加により全量を 100 mL とし、これを基剤とした。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.0 であることを確認した。

#### 【0020】

##### 実施例 4

結晶リン酸二水素ナトリウム 1 g を精製水約 80 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の添加により pH を 6.25 に調整し、精製水の追加により全量を 100 mL とし、これを基剤とした。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.25 であることを確認した。

#### 【0021】

##### 実施例 5

結晶リン酸二水素ナトリウム 1 g、塩化ナトリウム 0.4 g、塩化ベンザルコニウム 0.02 g を精製水約 80 mL に溶解し、pH を 6.0 に調整し、精製水の追加により全量を 100 mL とし、これを基剤とした。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.0 であることを確認した。

#### 【0022】

次に、異なる pH におけるラタノプロスト点眼液の安定性を調べた。

## 【0023】

[ラタノプロストの安定性試験]

<実験方法>

1) 50mLビーカー中にラタノプロスト0.0025gを秤取し、予め調製した各pH(4.0、5.0、5.5、6.0、6.25、6.5、6.7、8.0)のリン酸緩衝液50mLを投入し、全体をマグネティックスターラーで攪拌した。約80℃の水浴中で約30分加温攪拌してラタノプロストを溶解させた。

## 【0024】

2) ラタノプロストが溶解したことを確認し、pHを確認した。

## 【0025】

3) ガラスアンプルに各調製液を2.5mLずつ充填し融閉した。

## 【0026】

4) これを60℃または70℃で保存した。

## 【0027】

5) 保存開始後28日目まで経時的にサンプリングを行い、高速液体クロマトグラフによりラタノプロストの含量を測定し、残存率を算出した。安定性の判定は、60℃・28日保存後の残存率95%以上、70℃・28日保存後の残存率90%以上のものを安定とした。

## 【0028】

<結果>

60℃および70℃保存の残存率の経時変化をそれぞれ図1および図2に示す。28日保存後の残存率を表1に示す。同表から分かるように、60℃保存の場合、残存率95%以上で安定であったのはpH5.0～6.25の範囲であった。同様に70℃保存の場合も、残存率90%以上で安定であったのはpH5.0～6.25の範囲であった。

## 【0029】

以上の結果から、ラタノプロスト点眼液のpHを5.0～6.25に設定するとラタノプロストが安定化され、室温保存が可能となることがわかる。

## 【0030】

なお、pH6.7は上記市販点眼液のpHと同じであるが、pH6.7では70℃、28日間保存でのラタノプロストの残存率は80%未満であった。

## 【0031】

## 【表1】

ラタノプロストの安定性（28日間保存後の残存率（%））

	pH4.0	pH5.0	pH5.5	pH6.0	pH6.25	pH6.5	pH6.7	pH8.0
60℃	87.4	98.9	98.0	98.9	95.0	92.4	93.4	30.0*
70℃	76.7	94.9	94.6	93.1	92.0	82.7	78.1	14.1**

\*21日目の値。\*\*12日目の値。

## 【0032】

## 【発明の効果】

ラタノプロストを有効成分とする点眼液のpHを5.0～6.25の範囲に設定することによってラタノプロストが安定化された。これにより、室温保存可能な安定に優れたラタノプロスト点眼液を提供することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【図1】

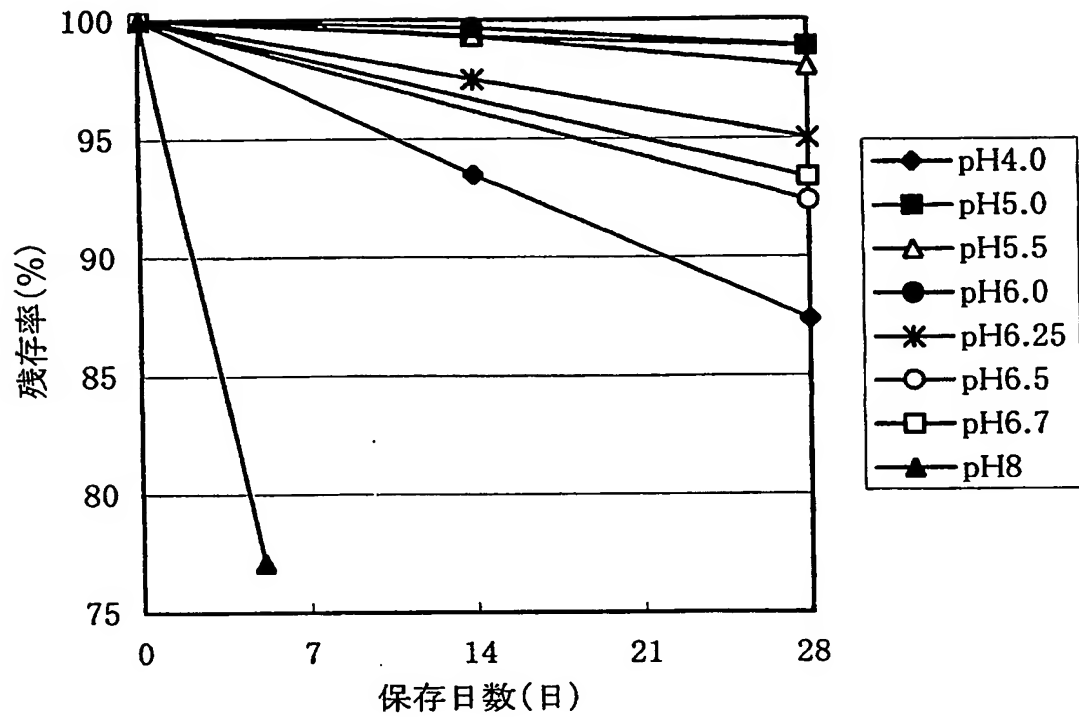
ラタノプロスト点眼液を60℃で保存したときの各pHにおける残存率の経時変化を示したグラフである。

## 【図2】

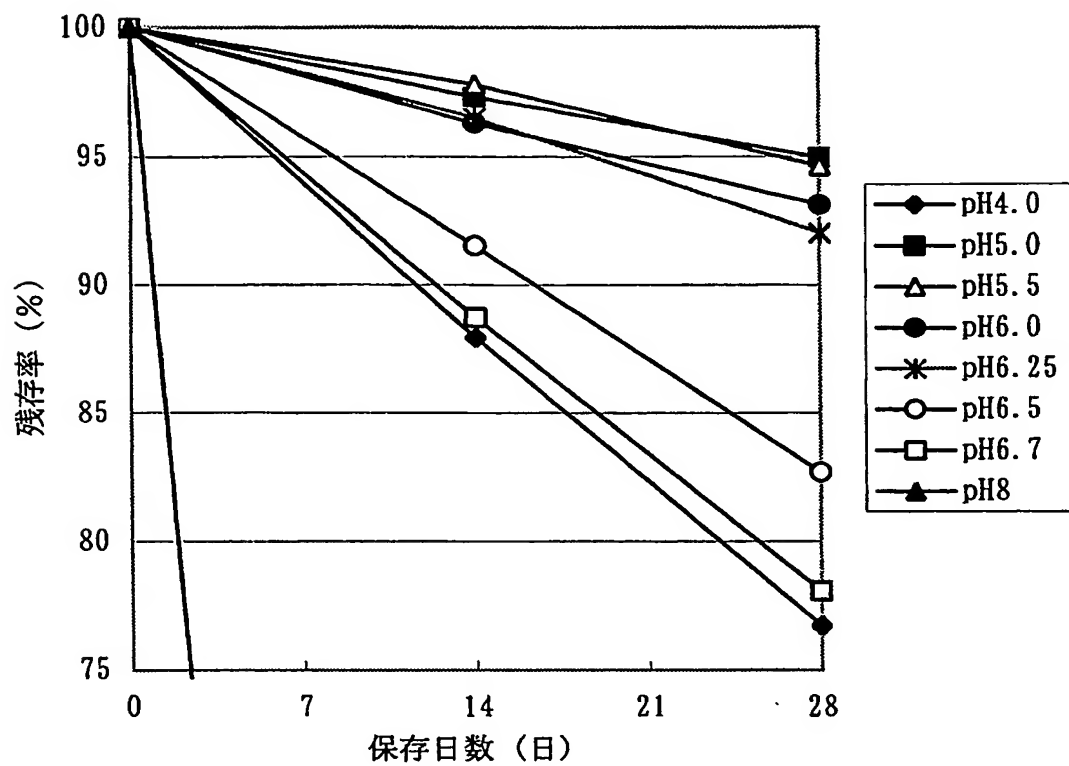
ラタノプロスト点眼液を70℃で保存したときの各pHにおける残存率の経時変化を示したグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 室温保存可能な、ラタノプロストを有効成分とする安定化された点眼液を提供すること。

【解決手段】 ラタノプロスト点眼液のpHを5.0～6.25に調整する。これにより同点眼液は安定化され、室温保存可能となる。pH調整剤の例としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

【選択図】 図2

特願 2002-243955

出願人履歴情報

識別番号

[000177634]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

氏 名

参天製薬株式会社